Lane Medical Lib

Aus der Universitäts-Frauenklinik, Halle a. d. Saale
Direktor: Prof. Dr. Nürnberger

Die Intrakutanreaktion mit Ferrizyankali bei Icterus neonatorum

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

vereinigten Friedrichs-Universität Halle-Wittenberg

vorgelegt von

Enno Huhs
aus Halle a. d. Saale

BERLIN 1932
VERLAG VON S. KARGER
KARLSTRASSE 39

Sonderdruck aus der
Monatsschrift für Geburtshülfe und Gynäkologie Band 91

Druck: Pierersche Hofbuchdruckerei Stephan Geibel & Co. in Altenburg, Thür.

Die Tatsache, daß Ikterus bei genauester Beobachtung bei 75—100% aller Neugeborenen konstatiert werden kann, weist darauf hin, daß man es mit einem physiologischen Phänomen zu tun hat. Meist handelt es sich um eine völlig harmlose Erscheinung, doch kommen auch Übergänge zu schweren Krankheitszuständen vor, die mit einer gewissen Somnolenz und Ernährungsstörung einhergehen. Der Grad der Gelbfärbung ist sehr verschieden. Knaben pflegen durchschnittlich etwas stärker betroffen zu sein als Mädchen. Gesetzmäßig stark und andauernd ist der Ikterus bei Frühgeborenen und schwächlichen Neugeborenen. Der Stuhl ist bei Icterus neonatorum niemals acholisch, im Gegenteil intensiv gallig gefärbt. Der Harn zeigt keine gelösten Gallenfarbstoffe. Das Auftreten des Ikterus erfolgt in der Mehrzahl der Fälle am 2. bis 10. Tage, selten wird er schon am 1. Tage bemerkt.

Über den Icterus neonatorum und seine Entstehung existieren annähernd so viele Meinungen wie Autoren.

„Einige Tatsachen, die über den Icterus neonatorum bekannt sind, sind doch zu gut fundiert, um die Uneinigkeit ganz zu rechtfertigen. Über ganz wesentliche Punkte kann man sich heute einigen. Das Dogma: ‚ohne Leber kein Ikterus' hat immer wieder dazu geführt, in der Leber des Neugeborenen das Organ zu suchen, das in irgendeiner Weise in seiner Funktion abweichend von der des Erwachsenen die ausschlaggebende, wenn nicht die einzige Rolle bei der Entstehung des Icterus neonatorum spielt. Zahlreiche Untersuchungen, besonders der *Aschoff*schen Schule (*Hijmans v. d. Bergh, Whipple-Hooper, McNee, Mann und Magath, Lepehne* u. a. m.), haben gezeigt, daß dieser Satz nicht zu Recht besteht, und daß sehr wohl ohne Leberparenchym Ikterus entstehen kann, wenigstens Bilirubin gebildet wird. Wie *Aschoff* betont, sprachen auch die Befunde *Minkowskis* und *Naunyns* dafür, daß Gallenfarbstoff nicht in den Leberzellen, sondern in den *Kupffer*schen Sternzellen gebildet wird."

Auf Grund dieser Ergebnisse läßt es sich nicht umgehen, zu einer ganzen Reihe von Theorien über die Genese des Icterus neonatorum Stellung zu nehmen.

Verschiedene Theorien suchten den Icterus neonatorum als mechanischen Ikterus zu erklären, der auf Gallenstauung, ausgelöst durch Verschluß der ausführenden Gallenwege, zurückzuführen sei. Doch ließen sich weder Ursachen einer Stauung, d. h. Gallenabflußbehinderung mit Acholie, noch deren histologische Folgen (Gallenkapillarenzerreißung) nachweisen. Es zeigte sich auch, daß es sich bei dem den kindlichen Ikterus auslösenden Farbstoffe um ein Bilirubin handelt, das eine indirekte Diazoreaktion gibt, was darauf hinweist, daß es sich um einen Gallenfarbstoff handelt, der die Leber noch nicht passiert hat, während man beim Stauungsikterus stets eine direkte Diazoreaktion hat.

Quincke vertrat die Ansicht, daß der Icterus neonatorum durch Resorption von Gallenfarbstoff aus dem Darm entstände. Die *Kehrer*schen Beobachtungen, daß auch Kinder, die ihr Mekonium während der Geburt verloren, ikterisch wurden, und die Untersuchungen *Knöpfelmachers*, der trotz gründlicher Ausspülung des kindlichen Darmes kurz nach der Geburt und damit völliger Entfernung des Mekoniums Ikterus selbst nach mehrfachen Milchstühlen auftreten sah, sprachen gegen die Auffassung *Quinckes*.

Wie unklar die Vorstellungen über die Funktion der Leberzelle bezüglich des Gallenfarbstoffes waren, bevor man wußte, daß die Leberzelle nicht Bildungs-, sondern Ausscheidungsorgan des Gallenfarbstoffes ist, geht am besten daraus hervor, wie verschieden die Rolle beurteilt wurde, die sie bei der Entstehung des Icterus neonatorum spielen sollte.

So nehmen *Pick* und *Abramow* noch eine vermehrte Sekretions- und eine herabgesetzte Exkretionsfähigkeit der Leberzelle an, die das Zustandekommen des Ikterus ermöglichen sollen.

Zu dieser Ansicht äußert sich *Ernst Volhard* folgendermaßen: „Es fällt schwer, an eine derartige Störung von Partialfunktionen der Leber zu glauben. Entweder die Leberzelle ist wegen ‚Ungewohntheit zur Arbeit' funktionell untüchtig, dann kann sie weder Gallenfarbstoff in vermehrtem Maße bilden (trotz erhöhten Materialangebotes) noch auch die Galle ausscheiden; oder aber sie ist voll funktionsfähig, dann kann sie, was sie gebildet, auch ausscheiden. Dabei könnte man sich vorstellen, daß sie sogar so viel Galle bildet, daß, falls im Gallenkapillarensystem ein Widerstand herrscht, ein Teil der Gallenfarbstoffe in die Lymph-

bahn gelangt. Das führt zu der *Knöpfelmacher*schen Ansicht. Er fand, daß die fötale Galle eine sehr viel höhere Viskosität aufweist als die ein bis mehrere Tage alter Neugeborener, und er glaubt, diese visköse Galle setze dem Exkretionsdruck der Leberzelle einen so großen Widerstand entgegen, daß es zum Übertritt von Gallenfarbstoff aus der Leberzelle in die Blutbahn kommt. Diese Auffassung kann aus folgenden Gründen nicht stimmen: ihre Grundbedingung ist eine starke Sekretionsenergie der Leberzelle. Angenommen nun, es träte tatsächlich Gallenfarbstoff in das Blut über, so müßte bei der starken Affinität der Leberzelle zum Gallenfarbstoff und dank ihrer großen Fähigkeit, diesen zu sezernieren, der Gallenfarbstoff aus dem Blute sehr bald nach Fortfallen der Hindernisse in den Gallenkapillaren ausgeschieden werden. Der Blutbilirubinspiegel dürfte danach nicht mehr ansteigen. Nun zeigt aber *Knöpfelmacher*, daß die Galle beim Kinde der ersten Lebenstage zunächst eine auffallend niedrige Viskosität aufweist. Damit fällt die Hemmung der Ausscheidung in die Gallenkapillaren, d. h. die von *Knöpfelmacher* angenommene Ursache einer Gallenfarbstoffexkretion in die Blutbahn, fort.“ Da außerdem das Übertreten von Gallenfarbstoff aus den Gallenkapillaren in das Blut, wie *Eppinger* zeigt, immer mit dem histologisch nachweisbaren Einreißen der Gallenkapillaren verbunden ist, was aber bisher beim Icterus neonatorum nicht beobachtet wurde, so ist an diese Entstehungsform nicht zu glauben.

Einige Autoren sahen in der durch die Geburt bedingten Änderung der Zirkulationsverhältnisse in der Leber die Ursache für das Zustandekommen einer Gallenstauung.

Frerichs und *Naunyn* nehmen eine Verminderung des Blutdrucks in den Kapillaren an, die das Übertreten von Gallenfarbstoff ins Blut ermöglichen soll. *Weber*, *Silbermann* und *Wermel* hingegen glauben an eine Steigerung des Blutdruckes in der Leber und eine durch Kompression der Gallenkapillaren bzw. der Leberbälkchen bedingte Gallenstauung. Zu der *Frerichs*chen Theorie ist zu sagen, daß *Ribenout* (zit. bei *Stadelmann*) nachgewiesen hat, daß bei später Abnabelung der allgemeine Blutdruck steigt, so daß nicht anzunehmen ist, daß er dabei in der Pfortader sinkt.

Gegen die Auffassung der Kompression der Gallengänge (*Weber*, *Silbermann*, *Wermel*) durch Überfüllung der Blutkapillaren sprechen die Befunde *Abramows* und *Knöpfelmachers*, die gefunden haben, daß die Gallenkapillaren nicht leer, wie sie es bei einer Kompression sein müßten, sondern mit Galle überfüllt sind.

Eine sehr wesentliche Rolle hat lange Zeit die von *Ylppö* vertretene Theorie gespielt, daß der Icterus neonatorum rein hepatogenen Ursprungs sei. Ausgehend von dem Satze, daß die Leberzelle nicht Bildungs-, sondern Ausscheidungsorgan des Gallenfarbstoffes ist, hat *Ylppö* mit Hilfe einer spektro-photometrischen Methode zur quantitativen Bestimmung des Gallenfarbstoffes folgendes gefunden:

„Beim Fötus ist die Gallenfarbstoffsekretion bis zum letzten Fötalmonat sehr klein; dann beginnt eine bedeutende Vermehrung, die sich nach der Geburt mit erhöhter Intensität fortsetzt. Vom etwa 6. Tage ab läßt sich ein besonders steiler Anstieg der Sekretionskurve nachweisen. Es gibt keinen Unterschied in der Gallenfarbstoffproduktion zwischen ikterischen und nichtikterischen Neugeborenen.

Der Gallenfarbstoffgehalt des Blutes zeigt beim Fötus und auch beim Neugeborenen eine der Gallenfarbstoffproduktion entsprechende Vermehrung.

Er ist beim Fötus vermehrt im Vergleich zum Erwachsenen. Im Nabelschnurblut ist die Vermehrung schon beträchtlich. Kinder, welche später ikterisch werden, zeigen im allgemeinen die höchsten Werte. Nach der Geburt steigt der Gallenfarbstoffgehalt noch 3—10 Tage lang (am längsten bei Frühgeburten). Kinder, bei welchen der Gallenfarbstoffgehalt des Blutes eine bestimmte Grenze (die um 125,0 mal 10^{-5} g pro 100 ccm Blut schwankt) überschreitet, werden ikterisch, andere nicht. Der Gallenfarbstoffgehalt des Blutes und die Intensität des Hautikterus zeigen einen Parallelismus.

In klinischer Hinsicht unterscheiden sich die nichtikterischen und ikterischen Kinder voneinander nur darin, daß die letzteren mit steigender Intensität des Ikterus leichtere, sekundäre, cholämische Symptome (Schlafsucht, Kratzen usw.) zeigen.

Es konnte kein Einfluß von seiten verschiedener Infektionen (Lues, Sepsis usw.) und Traumata auf den Verlauf resp. auf die Entstehung des Icterus neonatorum festgestellt werden.

Auf Grund dieser Tatsachen wird das Wesen und die Ätiologie des Icterus neonatorum auf folgende Weise erklärt:

1. Der Icterus neonatorum ist rein hepatogenen Ursprungs. Das hämatogene Moment spielt dabei keine Rolle.
2. Der Icterus neonatorum beruht darauf, daß die Leber des Neugeborenen noch einige Zeit nach der Geburt einen merkbaren Teil von Gallenfarbstoff ins Blut übergehen

läßt, wie dies jede *fötale Leber* tut. Da nun gegen Ende der Fötalperiode und nach der Geburt die Gallenfarbstoffsekretion pyhsiologischerweise ansteigt, so steigt auch der Gallenfarbstoffgehalt des Blutes: damit ist die Bedingung für die Entstehung des Icterus neonatorum gegeben.

3. Der Icterus neonatorum ist demnach eine einheitliche physiologische Erscheinung, die bisweilen eine pathologische Stärke erreichen kann. (Icterus neonatorum gravis.)"

Die *Ylppö*schen Ergebnisse wurden durch Untersuchungen von *A. Hirsch* bestätigt.

Auf Grund der Beobachtung, daß jedes Neugeborene eine Hyperbilirubinämie hat, sprach *A. Hirsch* von einer physiologischen Ikterusbereitschaft des Neugeborenen.

Wie kommt es nun beim Fötus zu einer Hyperbilirubinämie, und wie erklärt sich deren plötzliches Ansteigen nach der Geburt?

Ylppö erwartete auf Grund seiner Ansicht von der Funktion der Leber einen Parallelismus zwischen Gallenfarbstoffbildung und -ausscheidung bei den ikterischen Kindern, fand aber, daß die Gallenfarbstoffausscheidung bei allen Neugeborenen ziemlich gleich war, während der Bilirubinspiegel, der bei allen Neugeborenen, besonders den ikterischen, erheblich über der Norm liegt, keinen Einfluß auf die Höhe der Gallenfarbstoffausscheidung ausübt. „Mit diesen Befunden", schließt *Ylppö*, „verlieren alle hämatohepatogenen Theorien, die den Icterus neonatorum auf abnorm großen Zerfall von roten Blutkörperchen bei den ikterischen Neugeborenen zurückführen wollen, den Boden. Es bleiben nur die rein hepatogenen Theorien übrig."

Ylppös Annahme von der vermehrten Durchlässigkeit der fötalen und neugeborenen Leber ist jedoch nach *Volhard* nicht geeignet, seine eigenen Befunde zu erklären. Er fand nämlich, daß ein Neugeborenes in den ersten 13 Lebenstagen durchschnittlich etwa 120—160 mg Gallenfarbstoff ausscheidet, ein 8 Wochen altes Kind scheidet demgegenüber nach *Ylppös* Angaben 107,31 mg, ein $2^3/_4$ monatiges 111,0 mg in 12 Tagen aus. Daraus geht hervor, daß die Gallenfarbstoffausscheidung in den ersten 13 Tagen nicht nur relativ, sondern absolut höher ist als bei Kindern im 2. und 3. Monat. Es liegt auf der Hand, daß, wo mehr Gallenfarbstoff ausgeschieden wird als zu normalen Zeiten, auch vermehrte Gallenfarbstoffbildung bestehen muß, zumal, wenn gleichzeitig der Bilirubinspiegel des Blutes so erheblich erhöht ist, wie es beim Neugeborenen der Fall ist. Da nun aber die einzige Quelle für das

Bilirubin das Hämoglobin ist, *müssen wir gerade nach Ylppös Ergebnissen einen erhöhten Zerfall von roten Blutkörperchen erwarten.*

Die Hyperbilirubinämie ist also rein hämatogenen Ursprungs.

In jüngster Zeit haben die Nachforschungen von *Schultz* ergeben, daß es sich um einen abnormen Blutzerfall im retikuloendothelialen System handelt. Diese Ergebnisse wurden von *Aschoff* und *Hummel* auf Grund morphologischer und chemischer Befunde bestätigt. Auch sie bewiesen, daß der Icterus neonatorum auf einer übermäßigen Bildung von Gallenfarbstoff außerhalb der Leberzellen beruht. So ist man denn auch heute meistens geneigt, der Meinung beizupflichten, daß es sich beim Icterus neonatorum um die Verarbeitung einer überflüssigen, aus dem Plazentargebiete stammenden Blutmenge handelt, denn die besonders gründliche Arbeit von *Violet*, der den Einfluß der Abnabelungszeit auf die Intensität des Icterus neonatorum studierte, sowie die Arbeiten von *Porak* und *Schücking* haben ergeben, daß der Icterus neonatorum um so intensiver auftritt, je größer die absolute Blutmenge ist, d. h. je später die Abnabelung erfolgte.

Zusammenfassend kann man wohl heute nach dem Stande des Schrifttums sagen, daß der Icterus neonatorum durch eine Hyperbilirubinämie und eine Leberinsuffizienz bedingt ist. Die Hyperbilirubinämie, wie sie bei allen Neugeborenen besteht, ist rein hämatogen, d. h. Ausdruck vermehrten Blutzerfalls. Der Blutzerfall läßt sich aus den Tatsachen schließen, daß

1. in den ersten 13 Tagen mehr Gallenfarbstoff ausgeschieden wird als bei älteren Säuglingen;
2. die Intensität der Bilirubinämie um so stärker ist, je blutreicher das Kind ist (späte Abnabelung, Expression der Plazenta), und um so geringer, je anämischer das Kind ist;
3. daß direkt nach der Geburt eine Polyglobulie besteht, die in den ersten Tagen nach der Geburt schwindet.

Der Icterus neonatorum im eigentlichen Sinne des Wortes ist hämato-hepatogen. Grad und Dauer des Ikterus werden im wesentlichen durch den Grad und die Dauer der Leberinsuffizienz des Neugeborenen bedingt.

Die Frage, „warum es beim Neugeborenen zum Erythrozytenzerfall kommt", ist noch nicht ganz geklärt. Man ist heute nach den Arbeiten von *Ziegelroth* und *Volhard* geneigt, anzunehmen, daß es sich um einen Regulationsvorgang handelt, der mit dem Einsetzen der Lungenatmung bei der Geburt im Zusammenhang

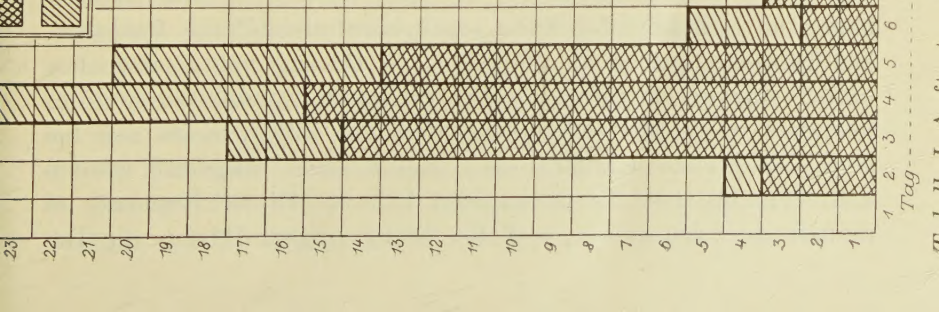
steht. Man glaubt, daß die roten Blutkörperchen durch Erhöhung des Sauerstoffangebotes nach der Geburt überflüssig und abgebaut werden. Diese Annahme steht durchaus in Einklang mit den Ergebnissen *Schückings*, *Poraks* und *Violets*, die zeigen, daß die Abnabelungszeit auf die Intensität des Ikterus einen Einfluß ausübt.

Zweifellos ist auch der begünstigende Einfluß des Geburtstraumas als Ursache für den postnatalen Blutzerfall anzuerkennen, wenn er auch eine untergeordnete Rolle spielt.

Auf Veranlassung von Herrn Prof. *Nürnberger* haben wir das Problem des Icterus neonatorum vom Gesichtspunkte der Ferrizyankalireaktion der Haut nach *Brugsch* zu lösen versucht. *Brugsch* hat in der D. m. W. 1929, Nr. 17, eine Reaktion angegeben, mit der man imstande ist, zweiwertiges Eisen in der Haut in manchen Fällen von Ikterus nachzuweisen. Durch intrakutane Injektion 1% iger Ferrizyankalilösung entsteht beim acholeretischen Ikterus nach einigen Minuten ein hell bis dunklerer blauer Fleck, der auf das Vorhandensein von zweiwertigem Eisen zurückzuführen ist. Daß es sich wirklich um zweiwertiges Eisen handelt, konnte einmal histo-chemisch von *Hülse* (D. med. W. 1929, 47) nachgewiesen werden. *Hülse* zeigte, daß sich das Eisen bei probeexzidierten Hautstückchen positiver Fälle hauptsächlich feinkörnig in den Retikulumzellen um die Gefäße herum fand.

Brugsch konnte zeigen, daß der Bilirubingehalt nicht maßgebend für die Stärke der Reaktion ist, weil große Bilirubinmengen ohne positive Reaktion einhergehen konnten, niedrige Bilirubinwerte aber eine positive Reaktion auszulösen vermochten.

Durch Chloroform bilirubinfrei gemachte Haut ikterischer Leichen zeigte auch nach der völligen Ausziehung des Gallenfarbstoffes eine intensive Eisenreaktion.



Unser Material betrug 101 Neugeborene. Wir stellen nun in einer Tabelle das Auftreten des Ikterus zusammen.

(Siehe Tabelle I vorige Seite unten.)

Aus der Tabelle geht hervor, daß die meisten Fälle von Ikterus am 3.—5. Tage auftreten, und daß der Ikterus durchschnittlich am 4. Tage seinen höchsten Wert erreicht. Wir fanden weiter, daß der Ikterus gewöhnlich am 2., spätestens am 10. Tage aufgetreten ist. Die Verteilung der Werte zwischen Knaben und Mädchen zeitigt folgendes Ergebnis:

Tabelle II.

Verteilungswert des Ikterus bei Knaben und Mädchen.

Tage:	Knaben			Mädchen		
	Gesamtzahl	Positiv	Negativ	Gesamtzahl	Positiv	Negativ
1. Tag	0	0	0	0	0	0
2. Tag	3	3	0	1	0	1
3. Tag	9	7	2	8	7	1
4. Tag	13	12	1	11	3	8
5. Tag	13	8	5	7	5	2
6. Tag	2	1	1	3	1	2
7. Tag	2	2	0	1	1	0
8. Tag	3	1	2	1	0	1
9. Tag	1	1	0	0	0	0
10. Tag	0	0	0	1	0	1
Zusammen: . . .	46 =	35 +	11	33 =	17 +	16

Diese Tabelle lehrt also, daß bei Knaben weit häufiger als bei Mädchen eine positive Reaktion auszulösen war. Es wurde nun die *Brug*sche Reaktion, die erst nach völliger Resorption der Quaddelflüssigkeit zu erkennen ist, nicht nur bei ikterischen Neugeborenen, sondern auch bei solchen, die keine Gelbfärbung der Haut aufzuweisen hatten, angestellt. Wir fanden, daß die Blaureaktion bei 79 ikterischen Neugeborenen in 52 Fällen positiv war. Die Stärke der Reaktion wechselte vom Hell- zum Dunkelblau. Die Mehrzahl der Fälle ergab eine mittelstarke Reaktion. Die Tatsache, daß nicht alle Fälle von Ikterus eine positive Reaktion ergaben, könnte zunächst vermuten lassen, daß nur der Farbstoff die Reaktion bedinge, und daß infolgedessen nur bei stark ikterischen Kindern eine Blaureaktion ausgelöst werden könne, nicht aber bei schwachem Ikterus. Dieser Einwand ist deshalb zurückzuweisen, weil bei hochgradigem Ikterus die Re-

aktion mitunter fehlte, während sie bei schwachikterischen Neugeborenen deutlich vorhanden war. Vor allem aber ist dieser Einwand deshalb nicht richtig, weil sich die außerordentlich interessante Tatsache ergab, daß die Blaureaktion auch bei Neugeborenen ohne Ikterus auszulösen war, und daß sie nicht völlig dem Verlauf des Ikterus parallel ging. So sei beispielsweise folgende Beobachtung erwähnt: Bei einem Mädchen G. fiel am 2. Lebenstage, als noch nicht die mindesten Spuren von Gelbfärbung der Haut vorhanden waren, die Reaktion stark positiv aus. Als aber am 4. Tage der Ikterus auftrat, war keine positive Reaktion mehr auszulösen.

Wir haben 22 Neugeborene der ersten 10 Lebenstage ohne Ikterus untersucht.

Tabelle III.

Neugeborene ohne Ikterus.

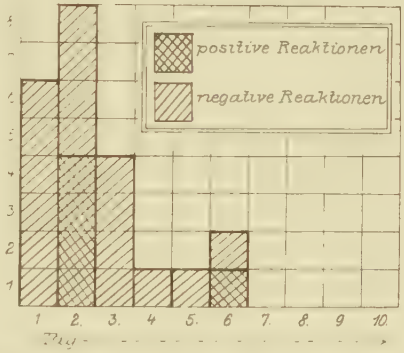


Fig.

Von diesen 22 Kindern haben 17 keine, dagegen 5 eine deutlich positive Reaktion ergeben. Auch diese Tatsache beweist, daß die Ferrizyankalireaktion nicht zwangsläufig mit dem Bilirubingehalt einhergehen muß.

Was bedeutet nun der Ausfall der Reaktion für die Pathogenese des Icterus neonatorum? Nach dem Stande des Schrifttums kann man es als gesichert ansehen, daß mit dem Auftreten des Ikterus die Erythrozytenwerte im Blute abnehmen. Aus der Vorstellung heraus, daß das Bilirubin sich von der Farbstoffkomponente des Blutes ableitet, ist diese Abnahme leicht mit dem Auftreten des Ikterus in Einklang zu bringen. Ebenso ist pathogenetisch auch verständlich, warum es zu einem gewissen Blutzerfall nach der Geburt kommen muß. Ist doch, wie schon oben erwähnt, der Säugling mit einer überflüssigen Blutmenge behaftet, die aus dem plazentaren Kreislauf stammt. Diese Auffassung wird in neuester Zeit durch die Untersuchungen *Neumanns* (zit. bei *Aschoff* und *Hummel*) gestützt, der festgestellt hat, daß ein er-

höhter Bilirubingehalt schon bei Früchten, welche während oder unmittelbar nach der Geburt sterben, gefunden werden kann. Das stimmt völlig mit der heutigen Annahme überein, daß die durch den vermehrten Abbau des Hämoglobins bedingte Hyperbilirubinämie bei Neugeborenen bereits im Mutterleibe einsetzt. Daß der Säugling nicht schlechthin eine Leberinsuffizienz mit Hypo- oder Acholerese hat, dafür kann als Beweis die auch im Schrifttum anerkannte Tatsache angesehen werden, daß im Stuhl die Farbstoffmenge vermehrt ist (*Ylppö*).

Wo zerfällt das Blut?

In dem fötalen Leben ist die Leber wohl in erster Linie Blutbildungsstätte. Nach der Geburt verliert sie diesen Charakter und wird in der Angleichung an die spätere Leberfunktion ein Organ des Blutumsatzes, wobei die *Kupffer*schen Sternzellen als Teil des retikulo-endothelialen Systems eine wichtige Rolle spielen. Daraus ist naheliegenderweise die Vorstellung ableitbar, daß die Leber der Säuglinge, wenn sie vor die Aufgabe eines großen Blutzerfalles gestellt wird, nicht in der Lage ist, den verlangten Blutumsatz völlig zu erfüllen.

Können nun andere Organe als Hilfsorgane herangezogen werden?

Hier spielt vor allem die Frage eine Rolle, ob die Milz vikariierend herangezogen wird. In dieser Beziehung sind uns keine Untersuchungen bekannt, die etwa den Schluß erlauben, daß nunmehr der Erythrozytenabbau vikariierend von der Milz übernommen wird. Die Vorstellung indessen, daß die Milz im Abbau des Blutes bei Icterus neonatorum eine besondere Rolle spielt, könnte dadurch genährt werden, daß das im Blute vorhandene Bilirubin indirekt ist. Wissen wir doch seit der Untersuchung von *Hijmans van den Bergh*, daß der hämolytische Ikterus splenogener Natur ist und das indirekte Bilirubin hervorruft. Aber nach den Beobachtungen von *Brugsch* hat der splenogene hämolytische Ikterus keine Eisenreaktion der Haut aufzuweisen. Man wird aber zu der Vorstellung gedrängt, daß die positive Eisenreaktion bei Icterus neonatorum mit dem Blutumsatz der Haut zu tun hat. Bekanntermaßen vermag auch die Haut einen lokalen Ikterus zu erzeugen, wenn es zu Blutungen in die Haut kommt. So kann man in der Haut am Ort einer älteren Hautblutung oft 6—7 mg-% Bilirubin finden, während das Blutserum normale Bilirubinwerte zeigt. Es ist also an der lokalen Ikterusbildung der Haut nicht zu zweifeln. So erscheint denn die Vorstellung, daß die blau-positive

Eisenreaktion in der Haut auf einem allgemeinen Hautikterus beruht, durchaus ungezwungen. Es würde somit im Einklang mit allen festgelegten Tatsachen über die Pathogenese des Icterus neonatorum auch das Verhalten der Haut dafür sprechen, daß hier ein Blutzerfall mit Eisen- und Bilirubinbildung außerhalb der Leber stattfindet, ohne daß die Leber unmittelbar irgendeine Schädigung aufzuweisen braucht, wie ja in der Tat die anatomischen Untersuchungen ikterischer Säuglinge keine nachweisbaren Erkrankungen der Leber erwiesen haben. Ein gewisses Bedenken könnte vielleicht die Tatsache erwecken, daß manche Neugeborenen auch ohne Ikterus eine blau-positive Reaktion zeigen. Diese Erscheinung läßt sich indessen zwanglos so ausdeuten, daß auch ein Blutzerfall in der Haut stattfinden kann, ohne daß es zur Ikterusbildung kommt, weil die Leber imstande ist, den Gallenfarbstoff schnell zur Ausscheidung zu bringen. In diesem Falle würde die Leber also schon völlig funktionstüchtig sein, d. h. choleretische Eigenschaften besitzen, wie sie die Leber der Neugeborenen gewöhnlich erst später gewinnt. In den Fällen, in denen ein Ikterus ohne Eisenreaktion vorhanden ist, ist die Annahme naheliegend, daß das vikariierende Eintreten der Milz für den Zerfall des überflüssigen Blutes völlig ausgereicht hat, und daß nicht die Haut als Zerstörungsorgan für den Blutumsatz in Funktion zu treten braucht.

Daß das normalerweise schon im Gewebe vorhandene Eisen genügen sollte, um eine positive Blaureaktion auszulösen, erscheint wegen der geringen Zahl der positiven Fälle unwahrscheinlich.

Zusammenfassung.

1. Die *Brugsch*sche Ferrizyankalireaktion der Haut gibt bei Icterus neonatorum in zwei Drittel aller Fälle eine deutliche blau-positive Eisenreaktion.
2. Die Ferrizyankalireaktion kann auch bei einem Teil nichtikterischer Neugeborener ausgelöst werden.
3. Der Ausfall der Reaktion bedeutet für die Pathogenese des Icterus neonatorum, daß der Ikterus durch einen abnormen Blutzerfall im retikulo-endothelialen System ausgezeichnet ist.
4. Der Blutumsatz beim Neugeborenen kann auch vikariierend von der Haut übernommen werden.

Literatur.

1. *Abramow*, Beitrag zur Pathogenese des Ikterus. Virch. Arch. 181, 201 (181). — 2. *Aschoff*, Über den Ort der Gallenfarbstoffbildung. K. W. 1924. Nr. 22. — 3. *Aschoff* u. *Hummel*, Beitrag zur Frage des Icterus neonatorum. Virch. Arch. Bd. 275, 1—12. — 4. *v. d. Bergh, Hijmans*, Über Ikterus. Wien. m. W. 1921. Nr. 1/2. — 5. *Th. Brugsch*, a) Zur Analyse des Ikterus. D. m. W. Nr. 17. 1929. S. 687. b) Die Intrakutanreaktion mit Ferrizyankali beim Ikterus. D. m. W. Nr. 32. 1929. S. 1332. c) Über meine neue Ikterustheorie. D. m. W. Nr. 2. 1930. S. 48. d) Zur Analyse des Ikterus. Med. Kl. Nr. 12. 1930. S. 413. — 6. *Bumm*, Grundriß zum Studium der Geburtshilfe. S. 283—284. — 7. *Eppinger*, Allgemeine und spezielle Pathologie des Ikterus. Kraus u. Brugsch, Bd. 6, 2. — 8. *Hirsch*, Die hepato-linealen Erkrankungen. Berlin 1921. Die physiologische Ikterusbereitschaft der Neugeborenen. Ztschr. f. Kinderheilk. 9. 1913. — 9. *Hülse*, Zur Frage des histo-chemischen Eisennachweises in der Haut beim Ikterus. D. m. W. Nr. 47. 1929. S. 1967. — 10. *Knöpfelmacher*, Die Ätiologie des Icterus neonatorum. Jb. f. Kinderheilk. 97. H. 5/6. 1922. — 11. *Knöpfelmacher* u. *Kohn*, Untersuchungen über den Gallenfarbstoff beim Icterus neonatorum. Mtschr. f. Kinderheilk. 22. 1922. — 12. *Minkowski* u. *Naunyn*, Über den Ikterus durch Polycholie und die Vorgänge in der Leber bei derselben. Arch. f. exp. Path. 21, 1. 1886. — 13. *Ritter v. Reuß*, Krankheiten der Neugeborenen. S. 47—59. — 14. *Runge*, Geburtshilfe. S. 189—190. — 15. *Schultz, W.*, Zur Pathogenese des Icterus neonatorum. Ztschr. f. Geburtsh. 94. 793. 1928. — 16. *Stadelmann*, Der Ikterus und seine verschiedenen Formen. Stuttgart 1891. — 17. *Stoeckel*, Geburtshilfe. S. 309 bis 311. — 18. *Ylppö*, Icterus neonatorum und Gallenfarbstoffsekretion beim Fötus und Neugeborenen. Ztschr. f. Kinderheilk. 9. 208. 1913. Über das familiäre Vorkommen von Icterus neonatorum gravis. M. m. W. 1918 Nr. 4. Zwei Fälle von kongenitalem Gallengangverschluß. Fett- und Bilirubinstoffwechsel bei einem derselben. Ztschr. f. Kinderheilk. 9. 319. 1913. — 19. *Volhard, Ernst*, Über die hämatogene Hyperbilirubinämie und den hämato-hepatogenen Ikterus des Neugeborenen. Ergebn. d. inn. Med. u. Kind. 37. Bd. — 20. *Zweifel*, Geburtshilfe. S. 239. — 21. *Ziegelroth*, Vermehrung der roten Blutkörperchen im Gebirge und Icterus neonatorum. M. m. W. 35. 1440. 1926.

Zum Schluß danke ich Herrn Prof. Dr. Nürnberger besonders herzlich für die Überlassung des Themas und das meiner Arbeit gewidmete Interesse.

Lebenslauf.

Am 29. Mai 1906 wurde ich als Sohn des Apothekers Harry Huhs und seiner Ehefrau Ottilie geb. Noell zu Osterwald bei Hannover geboren. Nachdem ich im September 1925 am Stadtgymnasium zu Halle die Reifeprüfung abgelegt hatte, besuchte ich die Universität Marburg, um Medizin zu studieren. Dort bestand ich im März 1928 die ärztliche Vorprüfung. Nach dem Sommersemester 1928 verließ ich Marburg, um meine Studien an der Universität Halle fortzusetzen, wo ich am 22. Dezember 1930 mein medizinisches Staatsexamen bestand. Vom 15. Januar bis 15. Mai 1931 war ich als Medizinalpraktikant an der chirurgisch-gynäkologischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses zu Arnstadt und vom 15. Mai 1931 bis 15. Januar 1932 an der inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses zu Nordhausen tätig. Meine mündliche Doktorprüfung bestand ich am 8. Juli 1931.

Enno Huhs.